

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 758

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR

RABBANY Nedjatollah

Né le 3 Octobre 1908 à Teheran (Iran)

**L'Acetylglycocolate
de Calcium
et le Rachitisme**

Président : M. LEREBoullet Professeur

IMPRIMERIE D'ARCUEIL
12, Rue de la Vallée - ARCUEIL (Seine)

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR

RABBANY Nedjatollah

Né le 3 Octobre 1908 à Teheran (Iran)

L'Acetylglycocolate de Calcium et le Rachitisme

Président : M. LEREBoullet Professeur

IMPRIMERIE D'ARCUEIL
12, Rue de la Vallée - ARCUEIL (Seine)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BEZANÇON.
Clinique propédeutique	MATHIEU.
Clinique de la Tuberculose	LEMAITRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Pierre DUVAL.
	LAUBRY.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Crologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY ... Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON .. Hydrologie.

II. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCC	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY - RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
GUENIOT			
LE LORIER			
LEVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie Clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A L'IRAN

A Sa Majesté Impériale :

Reza Schah PAHLAVI

A Son Altesse Impériale :

Le Prince Héritier SCHAHPOUR

MOHAMMED-REZA

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MON FRERE

A MES SŒURS

A MA FAMILLE

A MON AMI D' M. BEROUKHIM

A MES AMIS

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR PIERRE LEREBoullet

Professeur d'hygiène et de clinique
de la première enfance

Médecin des Enfants Assistés

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

*Qui dans son service nous a fait
aimer la pédiatrie*

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse*

*Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de notre gratitude respec-
tueuse.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR WEILL-HALLE

Directeur de l'Ecole de Puériculture
Chargé de cours de puériculture
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré ce travail et
qui nous a donné des notions pré-
cieuses de Puériculture et de Pé-
diatrie*

*Qu'il veuille trouver ici le gage de
ma vive reconnaissance.*

A MADAME RANDOIN-LECOQ

Directrice du Laboratoire de Physiologie de la Nutrition à l'Ecole des Hautes-Etudes et à l'Institut des Recherches Agronomiques.

*Qui nous a prêté son service pour
nos expériences*

*Qu'elle veuille trouver ici l'ex-
pression de mes sincères remercie-
ments.*

A M. LE DOCTEUR MILHAUD

Chef du Laboratoire de la Caisse Interdépartemen-
tale des Assurances Sociales.

*Qui a bien voulu me prodiguer
des conseils*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de mon amitié reconnais-
sante.*

A MON MAITRE IRANIEN

M. LE MAJOR MASS'LOUD KEYHAN

*en témoignage de ma profonde
reconnaissance.*

A MON JURY DE THESE

A TOUS MES MAITRES IRANIENS

ET FRANÇAIS

INTRODUCTION

L'acétylglycocolate de Ca est à la fois un sel de Ca et un acide aminé. C'est un composé complexe, où le Ca et l'acide aminé glyocolle sont étroitement soudés l'un à l'autre. Il possède à la fois les propriétés des médicaments calciques et celles des acides aminés.

L'acétylglycocolate de Ca est un composé chimiquement défini. Il se présente en prismes incolores, bien cristallisés et possède une grande solubilité dans l'eau.

L'acétylglycocolate de Ca est aujourd'hui une des formes les plus répandues de la médication calcique chez l'enfant.

Il reçoit toutes les utilisations de cette médication. Or, dans le traitement du Rachitisme, où les cliniciens l'emploient souvent avec succès, son application soulève des problèmes théoriques assez compliqués; il n'avait reçu jusqu'ici aucune base expérimentale.

C'est ce qui a inspiré les recherches que nous avons voulu entreprendre.

Nos expériences seront précédées de quelques brèves notions déjà connues.

Ainsi dans un premier chapitre nous présentons quelques généralités sur le rachitisme en médecine humaine, question extrêmement vaste et aujourd'hui bien précisée.

Le deuxième chapitre est consacré aux généralités sur le rachitisme expérimental. Le chapitre suivant contient un court exposé sur le métabolisme de la vitamine D. Le quatrième est destiné à la médication calcique en Pédiatrie. Une importante thérapeutique connue de tout temps. Dans un cinquième chapitre, nous parlons de l'utilité et de l'effet médicamenteux des acides aminés qui jouent un rôle essentiel dans la vie des tissus. Ensuite, un petit chapitre sur le protocole d'expérimentation sur l'action curative de l'acétylglycocolate de Ca et le résultat obtenu; suivi de quelques radios à titre d'échantillon. Nous terminons après un septième chapitre sur le protocole d'expérimentation sur l'action préventive de l'acétylglycocolate de Ca suivi des courbes de croissance et des radios, par une conclusion qui montre le résultat de notre travail qui n'est qu'un prélude aux expériences postérieures que nous espérons pouvoir réaliser en Iran et en retirer des notions précises et décisives.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LE RACHITISME EN MEDECINE HUMAINE

Le rachitisme est une affection chronique de l'enfance, caractérisé par des altérations osseuses en général multiples et symétriques.

Mais ce n'est pas une affection limitée au squelette. Les déformations des os qui en sont la manifestation la plus apparente sont accompagnées de troubles de divers appareils ou systèmes (intumescence des tissus lymphatiques dont la polyadénie et l'hypertrophie des amygdales surtout de celle de Luschka sont les principales manifestations, anémie, hypotonie musculaires).

Ces troubles s'y associent de telle fréquence qu'on doit les rattacher au rachitisme et forment avec les déformations osseuses : *le syndrome rachitique*.

Le rachitisme est très fréquent dans le premier âge (de trois mois à trois ans).

I. — Les causes du rachitisme

D'après les recherches de Marfan, les causes efficientes du rachitisme sont toutes les infections et intoxications chroniques survenant à une certaine phase de l'ossification. Pour produire cet état, elles doivent agir sur l'organisme à la période de croissance des os, qui va des derniers mois de la vie intra-utérine à l'âge de la soudure des épiphyses, laquelle se produit à dix-huit ans environ. Mais c'est surtout quand elles agissent dans les dernières semaines de la vie fœtale et dans les dix premiers mois de la vie extra-utérine que les infections et intoxications déterminent le rachitisme. Les rachitismes dits tardifs ne sont le plus souvent que des rachitismes prolongés ou récidivents.

L'action des causes efficientes est parfois aidée par des facteurs auxiliaires qui agissent comme des causes prédisposantes.

Parmi les infections chroniques, c'est la syphilis qui est la plus grande cause efficiente du rachitisme, moins fréquemment la tuberculose surtout la forme bénigne à évolution lente (scrofule).

Parmi les intoxications chroniques :

La privation précoce du sein maternel; c'est-à-dire l'allaitement artificiel institué dès la naissance ou

peu après, même sans avoir déterminé des troubles digestifs, peut produire un certain degré de rachitisme.

Selon M. Lesné, cette trophotonémie a son plus grand pouvoir rachitique lorsque, au lait animal qui remplace le lait maternel, on ajoute avant six mois de la farine et surtout du pain.

Mais c'est surtout lorsque l'allaitement artificiel produit des troubles digestifs chroniques qu'il est capable de provoquer le rachitisme. La diarrhée commune, à rechutes ou très prolongée, est le trouble qui intervient le plus souvent. Lorsque cette affection apparaît avant le troisième mois et qu'elle aboutit à l'hypothrepsie et à l'athrepsie, le nourrisson peut mourir avant que le rachitisme ait pu se développer. Mais lorsque l'enfant résiste aux effets de la dénutrition provoquée par la diarrhée, ou lorsque celle-ci apparaît tardivement, si elle se prolonge par une série de rechutes ou si elle revêt la forme chronique, il est exceptionnel qu'elle ne se complique pas de rachitisme.

II. — Immunités

Il semble qu'il existe des conditions qui protègent certains enfants contre l'action rachitipare des infections et des intoxications. Ces conditions sont individuelles ou collectives.

Les premières ont des causes obscures mais leur existence est certaine, puisque, dans des pays où le rachitisme est fréquent, on voit des enfants soumis à l'action des causes efficientes de cet état et qui cependant n'en présentent pas les signes évidents.

Comme exemple des immunités collectives, il faut signaler l'inexistence ou tout au moins la rareté du rachitisme dans certaines régions.

III. — Pathogénie du rachitisme

Il est bien établi aujourd'hui par l'expérimentation et l'anatomie pathologique (Kominici, Roger et Josué), que toute infection ou intoxication intense ou prolongée provoque une multiplication des cellules de la moelle des os et une dilatation de ses vaisseaux. Cette réaction est commune à toutes les infections et intoxications. Elle n'a rien de spécifique. Elle a été regardé comme une réaction de défense. Si une infection ou une intoxication survient à la phase active de l'ossification, cette réaction se produit surtout dans la zone d'ossification, c'est-à-dire là où la nutrition et la circulation de l'os sont les plus actives. S'il s'agit d'un os cartilagineux, le cartilage conjugal voisin participe à cette irritation et prolifère aussi. Or les lésions du rachitisme à sa phase initiale sont identiques à celles que déterminent les infections et les intoxications chez les très jeunes animaux. Elles sont caractérisées par la multiplication des cellules,

la dilatation de ses vaisseaux, la prolifération du cartilage de conjugaison qui est envahi par des vaisseaux. Ces altérations ralentissent déjà la calcification des travées osseuses. Elles consistent donc en une sorte de « chondro-myélite proliférante » avec ralentissement de la calcification, localisée ou très prédominante dans la zone d'ossification. Ces lésions initiales du rachitisme étant identiques à celles que déterminent toutes les infections ou intoxications, on est donc conduit à admettre qu'elles sont produites par l'infection ou intoxication cause du rachitisme.

Si l'action du stimulant infectieux ou toxique se prolonge ou se répète, le pouvoir de réaction de la moelle osseuse se modifie et s'épuise. Il vient un moment où les cellules médullaires du jeune enfant sont incapables de se régénérer; elles disparaissent presque complètement et sont remplacées par un tissu fibroïde exubérant. Les ostéoblastes et les cellules cartilagineuses participent à cette souffrance des cellules médullaires. Elles deviennent incapables d'assurer la production du tissu osseux normal; elles n'édifient plus que le tissu peu ou pas minéralisé qui est le tissu ostéoïde ou la substance préosseuse. Ainsi se forme le tissu spongoïde caractéristique du rachitisme à la période d'état, donc la lésion osseuse à cette période est une sorte de « chondro-myélite fibreuse ».

Il y a déjà longtemps, certains auteurs allemands : Vogel, Kossowitz, R. Fischel, ont avancé que la fré-

quence des cas de rachitisme est à son plus haut degré à la fin de l'hiver et au commencement du printemps (mars et début d'avril); leur nombre diminue ensuite pour atteindre en octobre et en novembre le chiffre le plus bas; la courbe reprend ensuite sa marche ascendante jusqu'en mars. Ce fait fut expliqué de la manière suivante : pendant l'hiver, les enfants ne sortent pas ou sortent peu; ils gardent la chambre, fenêtres closes; alors, surtout dans les habitations pauvres, les enfants sont privés d'air et de lumière; et c'est cette privation qui détermine le rachitisme; aussi celui-ci est très fréquent en mars et en avril; mais à partir de ce moment on ouvre les fenêtres, les enfants ne gardent plus la chambre, on les promène et le rachitisme s'améliore ou guérit.

Si la carence des rayons solaires ne paraît pas capable, agissant seule, de produire le rachitisme, on comprend qu'elle y prédispose puissamment. Le séjour prolongé dans des habitations obscures, entravant l'activation de l'ergostérol, favorise l'action rachitique des infections et des intoxications. Si, en France, l'influence des saisons sur la fréquence du rachitisme ou sur son aggravation n'a pas paru évidente, elle a été relevée en certains pays du Nord où l'hiver est rigoureux et où les enfants sortent peu pendant la saison froide; on s'explique que le rachitisme y paraisse plus fréquent ou plus manifeste à la fin de l'hiver et au début du printemps.

On s'explique aussi que le rachitisme soit très rare et très léger dans certains pays où la lumière est riche en radations ultra-violettes et où le climat n'impose pas une claustration prolongée dans les habitations, comme c'est le cas de l'Indochine et des hauts plateaux de l'Amérique Centrale. On comprend qu'il en soit de même dans certaines régions polaires, où la lumière solaire fait défaut durant plusieurs mois, mais où les mères nourrissent toutes leurs enfants et consomment une grande quantité d'huile de foie de morue ou de phoque, riche en ergostérol irradié, lequel s'élimine par la grande mammaire.

C'est ainsi que les Scandinaves ayant colonisé le Groenland au ^x^e siècle n'ont pu y faire souche. La fréquence des déformations rachitiques rendaient les femmes inaptes à l'accouchement.

Les Esquimaux ont toujours échappé à ces risques par ce que leur habitude de manger les poissons crus et de manger le foie leur fait ingérer des quantités considérables de vitamine D et que celle-ci se trouve en abondance dans le lait des femmes de cette race.

Ces conditions protègent la cellule osseuse et la cellule cartilagineuse du jeune enfant contre l'action des infections et des intoxications.

Quand on traite un rachitique par l'application des rayons ultra-violetts, on augmente l'activité de la portion d'ergostérol non détruite ou on renforce celle qui est affaiblie et on protège ainsi sa cellule cartila-

gineuse contre l'action rachitique des infections et des intoxications.

Quand le rachitique ingère de l'ergostérol irradié, celui-ci agit par suppléance et supprime les effets de sa production insuffisante par l'organisme; il protège la cellule osseuse et la cellule cartilagineuse du jeune enfant; il exerce sa fonction ostéophylactique.

L'ergostérol irradié n'agit pas sur la cause même du rachitisme; son action essentielle consiste à protéger l'os et le cartilage en croissance contre cette cause et à favoriser la reconstitution et la reminéralisation du tissu osseux; on comprend que ces effets favorables se fassent sentir surtout sur les altérations du squelette et qu'il ne modifie pas ou qu'il ne modifie que d'une manière incomplète et inconstante les troubles qui accompagnent ordinairement les altérations et qui sont produits par la même cause.

Toutefois, il est certain que l'action de l'ergostérol et surtout celle de l'application des rayons ultra-violets sont complexes. Même quand on les emploie chez les sujets non rachitiques, on constate que ces moyens exercent des actions variées. C'est ainsi que les rayons ultra-violets ont des propriétés extrophiques générales dont les effets s'ajoutent, chez les rachitiques, à cause de son action sur les altérations osseuses. On a attribué à l'application des rayons ultra-violets et, à un moindre degré, à l'ingestion de l'ergostérol irradié une action anti-infectieuse et

antitoxique générale. Peut-être cette action a-t-elle aussi une part dans les effets bienfaisants que ces moyens produisent sur les rachitiques.

L'hypothèse qui vient d'être développée explique que les effets de l'actinothérapie sur le rachitisme soient tantôt durables, tantôt transitoires et suivis de rechutes. Quand la cause du rachitisme continue à exercer son action et lorsque le sujet est encore très jeune, c'est-à-dire lorsqu'il est encore dans la période d'ossification la plus favorable au développement du rachitisme, si la cure actinothérapique n'a pas été associée au traitement de la cause, sa cessation peut être suivie d'une reprise de la maladie. Mais si la cure antinothérapique qui est appliquée au traitement d'un rachitisme arrivé à une phase voisine de celle où il va guérir spontanément, c'est-à-dire le plus souvent entre deux et trois ans, ou si elle est associée à un traitement causal, elle déterminera une guérison définitive de l'altération osseuse.

A la suite des recherches des auteurs anglais, allemands et américains, la théorie de la carence solaire, cause unique du rachitisme, s'est un peu modifiée. La voici sous sa dernière forme (1930) :

Il existe dans l'organisme un principe nécessaire à la formation du tissu osseux des jeunes animaux. On le rapproche des vitamines (facteur D de quelques auteurs, E de quelques autres). Si ce principe fait

défaut dans l'économie du jeune en croissance, le rachitisme se développe.

Une enquête poursuivie à Paris n'a pas pu démontrer que la carence des rayons solaires fût la cause essentielle et unique du rachitisme.

En effet, lorsqu'on étudie l'action des méthodes actinothérapiques sur le rachitisme, on est conduit à penser qu'elles n'agissent pas sur la cause même du rachitisme, mais sur le processus par lequel cette cause détermine l'altération des os rachitiques. Leur action peut être comparée à celle de l'insuline dans le diabète.

Cependant l'actinothérapie fournit sur le rachitisme une donnée qui permet de pénétrer plus avant dans sa pathogénie.

L'organisation de nombreuses consultations, des efforts tentés pour diffuser dans le public les règles d'une bonne alimentation et d'une bonne hygiène du nourrisson et de l'enfant, ont eu comme résultat la presque disparition des grandes formes de rachitisme que l'on observait encore il y a une vingtaine d'années.

On ne voit plus guère, sauf exceptions, que des cas plus frustes marqués par quelques manifestations isolées ou associées, telles que le craniotabès, signature d'un rachitisme précoce, hypotonie musculaire avec *anémie*, splénomégalie, adénopathies, la tuméfaction des os du poignet ou des articulations chondo-

costales, l'incurvation des os longs, l'enfoncement du sternum, etc...

Ces troubles méritent un traitement énergique, car ils peuvent être le point de départ de désordres graves (troubles de la marche, déviations vertébrales, développement thoracique défectueux, bassin dystocique, rachitisme tardif) avec toutes leurs conséquences.

Les auteurs américains et allemands, bientôt suivis par les médecins de tous les pays, ont eu le mérite de démontrer l'action antirachitique des rayons solaires et surtout les rayons ultra-violet qui évitent ou font disparaître le rachitisme expérimental.

IV. — Causes prédisposantes

La vie prolongée dans des habitations obscures, où la lumière solaire pénètre insuffisamment est considérée par certains médecins allemands et américains comme la cause essentielle et unique du rachitisme. Parmi les rayons solaires, ce sont les ultra-violets, ceux qui ne traversent pas les vitres ordinaires, dont l'absence paraît la plus importante. Cependant l'enquête poursuivie pendant plusieurs années n'a pas confirmé que la carence en rayons ultra-violet soit la cause principale du rachitisme. Elle paraît n'être qu'une cause prédisposante.

Le défaut d'aération, l'immobilité prolongée agissent aussi seulement comme des causes prédisposantes.

Il résulte de ces considérations que certains facteurs sociaux ou géographiques entrent en jeu dans l'étiologie du rachitisme. En général dans les populations exotiques souvent arriérées, dont les nourrissons vivent à peu près nus et qui habitent des pays très ensoleillés, on ne rencontre pas des déformations rachitiques. Les observations médicales attentives montrent que le syndrome rachitique apparaît bien quelques fois mais qu'il est rapidement guéri. Par contre, le rachitisme a pu prendre une extension considérable dans d'autres pays.

CHAPITRE II

GENERALITES SUR LE RACHITISME EXPERIMENTAL

La première description du rachitisme, dans l'histoire de la médecine européenne, fut faite en 1630 par le médecin français *Glisson*.

Deux actions thérapeutiques furent découvertes par la suite :

- celle de l'huile de foie de morue;
- celle du soleil.

En 1919, Mellanby avait réalisé expérimentalement le rachitisme en donnant à un jeune chien à l'obscur un régime carencé en vitamine A. D'autre part, il était reconnu que l'huile de foie morue était riche en vitamine A, la notion put s'accréditer que le rachitisme était une carence de la vitamine A. Naturellement, rien ne prouvait que la seule particularité du régime de Mellanby supprimée par l'apport d'huile de foie de morue fût la carence en vitamine A. Cepen-

dant cela n'expliquait pas l'action thérapeutique du soleil.

En 1919, Huldshinsky devait montrer que parmi les rayons solaires, c'était à peu près uniquement les rayons U.-V. qui étaient efficaces.

Hume et Smith en 1923 avaient cru pouvoir démontrer que la respiration d'un air qui avait été irradié suffisait. On changeait tous les deux jours pendant dix minutes les cages des rats ayant été soumis à un régime rachitigène et à l'obscurité. Durant ces dix minutes, la cage qu'ils avaient quittée était irradiée. Cela suffisait pour qu'ils ne deviennent pas rachitiques.

L'interprétation donnée par Hume et Smith à leur expérience était sujette à discussion, car en transportant une cage à irradier et en la rapportant il est douteux qu'on transporte et rapporte l'air qu'elle contenait.

Webster et Hill répétant l'expérience de Hume et Smith ne trouvèrent pas les mêmes résultats; la présentation de rachitisme leur parut très contestable et toujours faible par ce procédé.

Hume et Smith en répétant leurs expériences et en cherchant la cause de ces contradictions trouvèrent l'action antirachitique des aliments irradiés. Webster et Hill vidaient les cages avant de les irradier. L'action antirachitique était liée non pas à l'irradiation de l'air mais à la présence de pailles ou de crottes

irradiées. On était amené à observer que c'était la manducation de ces mêmes objets qui avait une action antirachitique. Le bois irradié même a une très légère action antirachitique pour l'animal qui le ronge. Et si dans les expériences de Webster et Hill on observe parfois que l'irradiation de la cage prévient dans une certaine mesure le rachitisme, c'est seulement dans des cages de bois (et non de métal) et par suite de l'habitude qu'ont souvent les rats de ronger le bois.

De 1919 à 1925, de nombreux auteurs essayèrent de réaliser le rachitisme expérimental. Les expériences réussirent à l'obscurité avec des régimes divers. Il faut citer les expériences de Hess, Mac Collum, Pappenheim, Shermann, Shipley, Park.

De ces expériences il ne résultait pas que le rachitisme soit en rapport avec une carence en vitamine A. Parmi les caractéristiques de tous ces régimes, une était constante : l'anomalie du rapport Ca/P.

Le rachitisme apparaissait comme une affection due à un déséquilibre du rapport Ca/P dans l'alimentation, qui devenait différent de 1,5. Il pouvait être prévenu ou guéri par l'ingestion d'huile de foie de morue ou par l'administration de R.U.V. Avec un régime où $\text{Ca/P} = 1,5$, le rachitisme ne se développe pas, même en l'absence totale des R.U.V. ou l'huile de foie de morue.

Parmi les régimes rachitigènes, citons par exemple :

1) *celui de Mac Collum :*

Blé entier	33 %
Maïs	33 %
Gluten de blé	15 %
Gélatine	15 %
NaCl du commerce	1 %
CO ³ Ca	1 %

Ici CO³Ca est l'aliment rachitigène. Sans lui, on a des quantités minimales de Ca et de P dans un rapport normal. Avec lui on a Ca/P=4,04.

2) *le régime 85 de Pappenheim :*

Farine de blé du commerce.	95 %
(PO ⁴) ² K ² H.	2,9 %
NaCl du commerce	2 %
Citrate ferrique	0,1 %

Ca/P=0,03.

Ici c'est (PO⁴)²K²H qui est rachitigène.

3) *régime R.-L. (Randoin-Lecoq) :*

Peptone de viande	17 %
Levure de bière sèche	3 %

Graisse de beurre	5 %
Huile d'olive	5 %
Saccharose	65 %
Mélange salin 384 de Pappen-	
heimer	4 %
Lactate de Ca	1 %

15 grammes par jour plus papier filtré à volonté. On a $\text{Ca/P} = 3,6$. Sans le lactate de Ca le régime est équilibré.

Ce régime contient de la vitamine A.

On prend de jeunes rats de 30 à 35 grammes, on les soumet à l'obscurité et à un de ces régimes. Dans un délai de huit à dix jours, chaque animal a grandi, mais présente des pattes tordues avec des nouures épiphysaires. A la radio, on constate une largeur exagérée des espaces clairs qui représentent les cartilages de conjugaison épiphyso-diaphysaire (test des lignes) et cela surtout au niveau des articulations fémoro-tibio-rotuliennes et radio-carpiennes. Le processus d'ossification a été retardé et des déformations en sont résultées. Le syndrome est identique à celui du rachitisme humain.

Un lot témoin a reçu le même régime, mais il a reçu en plus de l'huile de foie de morue ou un aliment irradié, ou il a été soumis à l'action des rayons

ultra-violet. Dans ce lot, on n'observe pas le syndrome.

Si on sacrifie les animaux rachitiques, on peut faire certaines constatations d'ordre clinique et d'ordre histologique.

Histologiquement, on constate une légère congestion des cartilages et une hyperactivité ostéogénétique du périoste.

Chimiquement, l'animal présente comme à l'état normal un rapport $\text{Ca/P}=1,5$, car la plus grande partie de son Ca et de son P existe toujours sous la forme du $(\text{PO}_4)^{2-}\text{Ca}^{2+}$ osseux et de CO_3Ca osseux, le tout en proportion plus variable. Mais le taux global de ce $(\text{PO}_4)^{2-}\text{Ca}^{2+}$ et de ce CO_3Ca est abaissé; une grande partie du squelette est restée cartilagineuse.

Nous voici en présence des données suivantes :

1° L'administration d'un régime où le rapport Ca/P est déséquilibré entraîne le rachitisme. Le rachitisme n'est pas en soi une maladie par carence.

2° Il peut être prévenu ou guéri :

a) Par l'huile de foie de morue;

b) Par d'autres aliments si ceux-ci ont été soumis aux rayons U.-V.

c) Par l'irradiation de l'animal lui-même.

Il restait à comprendre le jeu de ces trois modes possibles de prévention et de traitement.

Hess en 1925 crut avoir trouvé la solution du problème. Il montra que dans l'huile de foie de morue seul l'insaponifiable était actif. Cet insaponifiable pouvait être divisé en plusieurs composés bruts qu'on identifiait chacun avec l'espèce chimique qu'en formait à elle seule la presque totalité; il n'est jamais possible de faire autrement. Un seul d'entre eux était actif : le **cholestérol**.

En dehors de l'huile de foie de morue, on pouvait trouver du cholestérol inactif. Mais il s'activait sous l'influence des rayons ultra-violets.

L'idée suivante venait :

Le facteur antirachitique n'était autre que le cholestérol irradié soit avant son ingestion dans les aliments où il se trouvait, soit dans le corps de l'animal. L'huile de foie de morue était un aliment cholestériné naturellement irradié.

La thèse a été conservée à un détail près.

Nous identifions, en pratique, un mélange très complexe à l'espèce clinique qui en forme à elle seule la presque totalité. Nous admettons que les impuretés indéfinies sont sans action. Ce n'est pas toujours vrai. Rosenheim et Webster, en 1927, purifiant le cholestérol, lui enlevèrent toute efficacité. Parmi les impuretés

qu'ils avaient pu séparer de lui, il en était une, l'ergostérol, dans laquelle toute l'efficacité était concentrée.

Nous en venons donc à cette nouvelle notion :

La vitamine antirachitique n'est autre que l'ergostérol irradié soit avant son ingestion, soit une fois dans l'organisme.

On a montré par la suite que l'ergostérol irradié est le mélange de plusieurs isomères, et que l'un d'eux est seulement actif.

CHAPITRE III

METABOLISME DE LA VITAMINE D

La vitamine D est très rare dans nos aliments.

Les farines, qui jouent un si grand rôle dans notre alimentation, en sont totalement dépourvues. Il semble même, d'après les expériences de Haller et Mellanby, qu'elles favorisent le rachitisme. Un régime où les glucides sont représentés par des farines est, toute chose égale, par ailleurs, plus rachitigène qu'un autre. L'ordre de nocivité serait :

Avoine, maïs, seigle, orge, riz, blé.

Toutefois, on peut un peu charger les farines de vitamine D par irradiation.

La plupart des végétaux contiennent un peu de vitamine D dans leur partie verte, mais cette vitamine disparaît très vite une fois la plante coupée,

La chair et la graisse des animaux contiennent un peu de vitamine D.

Le peu de vitamine D qui pourrait se trouver dans nos aliments est détruit par la cuisson.

Dans la nature, la grande source de vitamine D est le plankton. C'est un agrégat de larves de crustacés et de mollusques qui s'amassent en certaines régions à la surface de la mer. Le plankton varie selon les lieux et les saisons. Sa teneur en vitamine D varie selon les saisons, car elle est au maximum en été, comme le plankton est irradié.

On trouve aussi de la vitamine D dans les tissus et surtout le foie de certaines espèces de poissons. Ce sont ceux qui se nourrissent de plankton : morue, beaudroi, hareng, merlus et colins, sardines, belegos (poissons qui se nourrissent de sardines), saumons. On comprend alors comment le foie de morue est riche en vitamine D. Nous verrons pourquoi celle-ci est concentrée dans l'huile qui en est extraite. Cette huile contient les lipides et lipoïdes du foie. Or la vitamine est un lipoïde.

Le lait est très pauvre en vitamine D. Il est à remarquer que sa teneur est très variable, de 1 à 10. Il n'est pas sûr que ce soit toujours l'irradiation de la nourrice qui soit en cause, peut-être aussi faut-il incriminer parfois le fait qu'elle consomme plus ou moins de vitamine D dans son alimentation. Steenbeeck et Hart ont montré qu'en été le lait de chèvre était plus

vitaminé qu'en hiver, et cela peut s'expliquer soit parce que la chèvre est plus exposée au soleil, soit qu'elle mange une herbe plus ensoleillée. Ils ont cherché si le lait de vache était lui aussi plus riche en été qu'en hiver et n'ont pas retrouvé cette relation.

Aucun lait ne dépasse 400 unités internationales par litre. Ce taux ne permettrait pas de prévenir expérimentalement le rachitisme chez plus de *deux Kgs.* de rats à raison d'un litre par jour. Or la plupart des laits contiennent beaucoup moins de 400 unités internationales; ils n'en contiennent parfois que 40 U. I.¹ Mais le lait comporte un rapport Ca/P entre 1,5 et 2. Une petite quantité de vitamine D doit suffire pour éviter le rachitisme avec un régime lacté.

Quel est le sort de la vitamine D ingérée?

Si on sacrifie un chien dix heures après l'ingestion, c'est dans son foie qu'on retrouve la vitamine (Coppens et Mely). Si cette accumulation de la vitamine ingérée dans le foie est un fait général dans le règne animal, on comprend son accumulation dans le foie de la morue et de certains poissons mangeurs de plankton. Comment et sous quelle forme est-elle lancée dans l'organisme? Les expériences font défaut.

Les expériences de Hume et Smith dont nous avons parlé montrent qu'il y a de la vitamine D dans les sels des rats. Des crottes non irradiées de rats normaux contiennent de la vitamine D.

Greaves et Smith ont montré que la formation d'une

fistule biliaire élevait la dose de la vitamine D nécessaire à la prévention du rachitisme et qu'on en trouvait d'importantes quantités dans la bile recueillie. Ils ont émis l'hypothèse que la fistule agirait en supprimant une réalisation de la vitamine le long du trajet de l'intestin grêle. C'est une hypothèse plausible mais qui ne s'impose pas.

Quoi qu'il en soit du sort de la vitamine D ingérée, il est probable qu'il a normalement assez peu d'importance chez l'homme, même chez le nourrisson ou chez les mammifères supérieurs. Nous ignorons les besoins d'un homme ou d'un nourrisson en vitamine D. Les notions acquises en physiologie générale permettent de dire qu'ils sont très variables selon les conditions réalisées par ailleurs dans la nutrition. Autant qu'il soit possible d'évaluer leur importance d'après les expériences sur l'animal, ils sont la plupart du temps très loin d'être couverts par notre alimentation. La plus grande partie des vitamines D de notre organisme est fabriquée en nous, sous l'influence des rayons solaires, à partir de l'ergostérol inactif dont on trouve des traces dans tous les aliments qui contiennent du cholestérol, c'est-à-dire dans tous ceux qui contiennent des lipides ou des lipoides.

CHAPITRE IV

LA MEDICATION CALCIQUE EN PEDIATRIE

Les composés calciques sont employés depuis longtemps dans le traitement du rachitisme. Il semble qu'ils agissent beaucoup moins comme recalcifiants directs que comme régulateurs de la nutrition minérale. Toutefois, il est probable qu'ils peuvent obvier dans une certaine mesure aux pertes du calcium du rachitisme.

Les auteurs qui se sont intéressés à cette question mettent en évidence la nécessité et l'importance d'un apport calcique alimentaire ou médicamenteux chez un grand nombre d'individus sains ou malades.

Chez l'enfant, cet apport est particulièrement indispensable à l'édification, la croissance et la solidité du squelette. Cependant outre ce rôle de soutènement déjà très important, le Ca a une valeur physiologique considérable du fait de son influence sur la plupart

des fonctions vitales. On trouve en effet un trouble du métabolisme calcique à la base de nombreuses maladies de l'enfance, comme *le rachitisme, la tétanie*, dans la tuberculose, ou au cours de certains accidents tels que néphrites, hémorragies, accidents sériques, etc.

L'équilibre calcique marqué d'un apport suffisant est donc fondamental pour l'enfant plus encore que pour l'adulte. Il serait fort utile d'en pouvoir suivre très exactement les modifications, pour parer le plus vite possible à toute carence manifeste. C'est là que réside la difficulté pratique. La plupart du temps, rien ne vient attirer l'attention du médecin avant certains accidents cliniques en rapport avec une insuffisance déjà plus ou moins ancienne de l'apport calcique.

Il serait bien souvent utile que la thérapeutique calcique fût mise en œuvre, systématiquement, sur des présomptions même relatives. Elle enrayerait alors de nombreux accidents. Les arguments expérimentaux, les résultats cliniques, thérapeutiques, sont encore, à l'heure actuelle, ceux qui permettent de tirer les conclusions les plus précises sur la nécessité et les résultats de cette médication.

Les recherches de laboratoire en vue de dépister un équilibre calcique donne des résultats incomplets ou imprécis.

Parmi ces recherches, celle qui semble avoir le

plus de valeur, c'est le bilan du Ca ingéré comparé au Ca excrété. C'est une méthode difficile à appliquer, nécessitant une technique impeccable sujette à de multiples causes d'erreurs.

Le dosage de la calcémie ne donne qu'un renseignement imprécis sur la quantité du Ca contenue dans l'organisme. Une partie est pratiquement indosable par des procédés déjà fort complexes. Le Ca du sang représente seulement le Ca mobile, ou mobilisé par l'organisme.

La calcémie se maintient d'une façon assez fixe aux environs de 100 milligrammes par litre de plasma sanguin.

Les résultats observés après intervention sur les parathyroïdes sont dès plus contradictoires.

Retenons encore que le Ca n'est pas absorbable par l'intestin sous la forme de sels insolubles. Il ne le deviendra qu'après transformation de ces sels en CaCl^2 sous l'influence de l'acide chlorhydrique gastrique. Il y aura donc tout intérêt à utiliser directement une préparation de CaCl^2 .

L'étude thérapeutique du Ca revient pratiquement à étudier celle du CaCl^2 , médicament généralement utilisé en thérapeutique infantile. Celui-ci en solution aqueuse présente une saveur particulièrement désagréable. Cet inconvénient est supprimé par l'emploi de certaines préparations qui permettent de le faire

absorber facilement par les enfants, surtout à doses fractionnées.

I. — Action recalcifiente.

Le Ca est un des éléments minéraux indispensables au bon équilibre qualitatif de la ration alimentaire du nourrisson et de l'enfant. Les multiples expérimentations faites sur le rat, le chien, le porc, par de nombreux auteurs au moyen des régimes carencés, ont apporté la preuve de son utilité, déjà bien connue cliniquement, sur la croissance osseuse.

CROISSANCE NORMALE. — Celle-ci exige pour se faire normalement un apport calcique quotidien, nécessaire jusqu'à la puberté et même l'âge adulte. La croissance est, en effet, l'époque des fortes mobilisations minérales des grandes fixations, mais aussi des grandes déperditions calciques. Un nourrisson de 7 kilogrammes a besoin de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 de Ca par jour (Hooekler). Cette quantité doit augmenter avec l'âge : 0 gr. 20 - 0 gr. 30 à 6 ans, 0 gr. 40 - 0 gr. 60 à 14 ans (Matz, Schermann, Herbst). Ces doses doivent être plus importantes si un trouble quelconque (alimentation défectueuse, troubles digestifs, infection) s'opposent à l'assimilation calcique et ajoute ses propres effets hypotrophiques. Bien souvent, l'adjonction du CaCl_2 à un régime aussi complet et aussi équilibré que possible fera disparaître ces troubles généraux

(fatigue, céphalée) et ces troubles vagues qui, l'existence d'un rhumatisme articulaire aigu étant éliminée, sont si souvent observés au cours d'une croissance en apparence normale.

II. — Action sur la coagulation du sang.

La coagulation est impossible sur un sang débarrassé de Ca.

L'action anticoagulante du fluorure ou citrate de Na utilisé dans les laboratoires provient uniquement de ce qu'ils précipitent le Ca.

Il existe même un procédé de mesure (Marcel Bloch) de la coagulabilité sanguine qui consiste à déterminer la quantité du CaCl_2 qu'il faut ajouter à un sang pour lui rendre sa coagulabilité après l'avoir citraté et dilué dans l'eau physiologique.

Les sels de Ca solubles sont utilisés sous une grande échelle et avec succès pour favoriser *in vivo* la coagulation sanguine. Ils sont administrés par la bouche ou par la voie parentérale.

III. — Action sur le système nerveux.

Expérimentalement, si on applique sur une encéphale découverte un composé qui précipite le Ca et qui peut servir comme anticoagulant, on observe une

crise d'épilepsie. Les sels de Ca se présentent donc comme venant diminuer l'excitabilité du système nerveux que les sels de Na par contre peuvent accroître.

Cliniquement, l'hypocalcémie s'accompagne d'un état d'excitabilité diffuse du système nerveux qui constitue la spasmophilie.

Plusieurs glandes endocrines jouent un rôle dans le métabolisme du Ca.

Le rôle des glandes surrénales n'apparaît pas très clairement. Les injections répétées d'adrénaline accroissent l'élimination du Ca par voie intestinale. Il semblerait en résulter qu'il provoque une déperdition de ce métal. Mais elle le mobilise et sans doute favorise-t-elle quelques fois sa fixation en de nouveaux endroits. C'est ainsi que de petites doses d'adrénaline injectées à des lapins les rend athéromateux et qu'il y a calcification de ces athéromes. C'est ainsi également qu'il semble bien que la consolidation des fractures osseuses peut être accélérées par administration d'adrénaline. Nous sommes en présence d'une action complexe qui nous paraît encore confuse et dont les manifestations paraissent un peu contradictoires.

Moins confus semble le rôle des parathyroïdes. Expérimentalement, l'ablation des parathyroïdes provoque chez l'animal un état de tétanie avec tremblement sur lequel surviennent de temps en temps des

accès convulsifs. Il y a une hypercalciurie. La mort survient généralement au cours d'un accès convulsif, dans les huit à dix jours qui suivent l'ablation de ces glandes. On constate alors une décalcification considérable au niveau des dents et du squelette. Il apparaît donc nettement que l'ablation des parathyroïdes a provoqué une déperdition considérable du Ca et que l'état de tétanie avec accès convulsifs résultait de cette déperdition. Il s'agit d'action endocrine, car l'injection régulière d'extrait parathyroïdien prolonge la survie de l'animal. L'extrait parathyroïdien injecté à des sujets normaux provoque de l'hypercalcémie. La médication parathyroïdienne se montre souvent efficace dans les états de spasmophilie.

On voit que la médication calcifiante pose des problèmes variés qui sont loin d'être encore résolus.

CHAPITRE V

DE L'UTILITE ET DE L'EFFET MEDICAMENTEUX DES AMINOACIDES

Il y a plus de quarante ans que les acides aminés ont été découverts, ou plutôt — quelques-uns d'entre eux, le glycocolle (1820), la créatine (1833), la tyrosine (1846), étaient déjà connus des contemporains de Chevreul — placés dans leur cadre commun et clair, au bas de la dégradation des matières protéiques. Et cependant leur admission dans la thérapeutique ne date que de huit années environ. Ils y furent reçus par MM. Fontès et Thixolle, qui présentèrent à l'Académie de Médecine, en 1930, un mémoire intitulé : « L'anémie pernicieuse de Biermer envisagée comme maladie par carence en tryptophane et en histidine. Traitement des anémies par supplément de ces acides aminés ». Puis trois auteurs américains, Tho-

mas, Milhorat et Techner, proposèrent en 1932 de traiter par le glyocolle un certain nombre de myopathies (1).

Ces propositions reposaient sur des résultats cliniques très nets. De plus elles étaient logiques. Éléments fondamentaux des substances albumineuses, les acides aminés jouent un rôle capital dans la vie des tissus. Il était donc légitime de supposer qu'un certain nombre de maladies seraient liées à leur « carence » ; mais, pour que cette hypothèse pût être soutenue, il avait fallu non seulement que la chimie biologique rejoignît la chimie générale, mais que la chimie pathologique fût explorée à son tour. Et, de nos jours, cette dernière science commence à peine à nous livrer ses suggestions.

Les acides aminés sont définis chimiquement par la coexistence dans une même molécule d'un carboxyle et d'une fonction amine. Ils se présentent à l'état pur comme des composés bien cristallisés. Ils sont solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool et l'éther. L'alcool les précipite de leurs solutions aqueuses concentrées. Il existe des acides monoaminés, des acides diaminés, des acides aminés à noyau benzénique ou hétérocycliques. C'est dire qu'ils sont très nombreux et que beaucoup sont inconnus. De plus, bien qu'on tende déjà à créer un nom global, l'onyaminothérapie

1. Notons pourtant des travaux isolés d'Hervouet sur l'action du glyocolle et de la leucine contre la tuberculose (1925), et les recherches de Labbé et Vitry sur l'acidité urinaire chez les tuberculeux.

pie, il est impossible de parler en bloc, comme le font cependant quelques auteurs, de la thérapeutique par les acides aminés. Leurs propriétés sont essentiellement différentes. Il n'y a donc pas une aminothérapie. Il y a autant d'aminothérapies — connues ou en puissance — qu'il y a de troubles liés à l'insuffisance particulière d'un acide aminé.

Il est un peu inexact de parler de la quantité précise de matières protéiques dont un organisme a besoin.

D'abord les matières protéiques, comme les hydrates de carbone et les graisses, ont une valeur calorique.

Ensuite, matières protéiques, hydrates de carbone et graisses ne sont pas entièrement remplaçables les unes par les autres en quantités isodynamiques, en partie pour certaines raisons d'équilibre, en partie parce que le métabolisme azoté ne peut pas descendre au-dessous d'un certain minimum et parce qu'il faut des protéiques remplacer ceux qui sont détruits. Il y a une ration minima en protéines indispensable.

Cette ration plastique est à peu près de 1 gr. 50 par kilogramme de poids du corps chez l'adulte. Elle est beaucoup plus élevée chez l'enfant. Du reste, elle dépend aussi de la nature des protéines ingérées. En réalité, il y a une ration nécessaire en chacun des aminoacides.

Osborn et Mendel ont fait de 1910 à 1930 de nom-

breux travaux sur l'utilité des divers acides aminés retrouvés dans la molécule de protéide. Ils ont nourri des animaux avec des régimes où se trouvait une seule sorte de protéide, dont ils savaient la teneur en divers acides aminés.

Ils ont établi qu'il existait dix-sept acides aminés nécessaires à notre ration :

Glycocolle, Alanine, L Serine, L Cystine, D Valine, D Leucine, Isoleucine, Acide aspartique, Acide glutamique, Phénylamine, Tyrosine, L Lysine, D Arginine, L Proline, L Histidine, L Tryptophane.

Chacun d'eux est nécessaire à une certaine quantité minima variable selon l'espèce. C'est pourquoi, et ce fait avait été établi avant eux, la viande la plus nourrissante pour un animal, celle qui lui fournit la quantité nécessaire pour tous les acides aminés pour une masse totale minime, est celle de sa propre espèce.

Cependant l'organisme est capable jusqu'à un certain point de parer à ces inconvénients. Il peut régénérer certains acides aminés (quelques-uns seulement) à partir d'autres en excès.

Par exemple l'acide benzoïque (C^6H^5COOH) ingéré est éliminé sous forme d'une combinaison avec le glycocolle; l'acide hippurique. Or un animal auquel on donne un régime protéidique étudié au préalable quant à la teneur en acides aminés divers, nous montrera, si on lui donne beaucoup d'acide benzoïque

C^6H^5COOH) une éliminaiton de glycocolle sous forme d'acide hippurique, très inférieure à la dose ingérée.

D'autre part, certains aminoacides ont pu être remplacés par des dérivés substitués. L'histidine peut être remplacé par l'acide iminasolpiruvique, mais non pas l'acide iminasollactique. Le tryptophane peut être remplacé par ses dérivés obtenus en saturant la fonction NH^2 mais non pas ses dérivés obtenus en saturant le groupement $COOH$.

Le minimum indispensable de protéines étant d'autant plus élevé que les protéines fournies sont d'une constitution plus différente des nôtres; ce sont la viande et le fromage qui sont les plus profitables. Les albumines de la viande constituent un aliment protéique complet. La caséine est riche en leucine et acide glutamique, assez riche en lysine, arginine, histidine, pauvre seulement en glycocolle, et nous avons vu que l'organisme peut faire la synthèse de celui-ci. Les matières protéiques des farines, par contre, sont pauvres en lysine et cystine.

Il y a certainement des carences partielles en tel ou tel aminoacide, et peut-être des surcharges. Ce qui a fait l'objet d'expériences, c'est l'effet pharmacodynamique d'aminoacides administrés à titre thérapeutique, en général par voie parenténale en sus du régime alimentaire.

L'histamine avait été utilisée primitivement pour

provoquer la sécrétion gastrique en vue d'en déterminer le chimisme.

MM. Fontès et Thisolle (de Strasbourg), dans une série de communications à la Société Biologique de Strasbourg et à l'Académie des Sciences, ont mis en lumière le rôle joué par tryptophane et l'histidine dans l'hématopoïèse et dans le métabolisme azoté. Ils ont tiré de leurs travaux des conclusions pratiques importantes en ce qui concerne leur emploi dans le traitement des diverses anémies et surtout de l'anémie pernicieuse cryptogénétique (anémie de Biermer), des grandes déficiences organiques.

D'autre part, MM. Weiss et Aron (de Strasbourg) ont étudié de façon remarquable l'influence d'arrêt des acides aminés dans la production de l'ulcère gastro-duodéal expérimental.

MM. Lenormand, Halbron et Dartigue (angine de poitrine), Lenormand (ulcère gastro-duodéal, rhume des foins), Thomas, Milhorat, Kostakow et Glank, Faure-Baulien et Wahl (myopathies), Deutsch, J. Jachin (rhumatisme), etc. Ces derniers ayant réalisé diverses applications thérapeutiques.

Il est remarquable de noter que le glyocolle, que l'organisme est capable de fabriquer, et dont il n'existe donc certainement pas de carence, est capable toutefois d'avoir une action pharmacodynamique. Il l'a certainement quand il est administré par voie intraveineuse.

En effet, Zunz a montré que l'injection intraveineuse de glycocolle augmentait la coagulabilité sanguine. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une hyperadrénalino-sécrétion.

D'un autre côté, Labarre a montré que l'injection intraveineuse de glycocolle élevait la glycémie. Ce phénomène pourrait aussi s'expliquer par une hyperadrénalino-sécrétion, et elle semble bien être l'explication, car il ne se produit pas sur des animaux décapsulés.

Soaje Echague (Société belge de Biologie, 26-II-38) a dosé l'adrénaline du sang de la veine surrénale de chien par l'effet inhibiteur de ce sang sur la motilité des anses interstinales du lapin. *Il a trouvé en effet une augmentation de l'adrénalino-sécrétion sous l'influence de l'injection intraveineuse de glycocolle.*

D'autre part, il est bien connu que l'adrénaline a une action sur le métabolisme du calcium, et on l'utilise dans bien des cas comme médication calcifiante. C'est certainement ce qui a suggéré l'emploi thérapeutique de l'adrénaline. Pourtant il n'est pas prouvé que per os et sous forme d'acétylglycocolle, le glycocolle ait une action sur l'adrénalino-sécrétion. Et d'autre part, qui dit médication calcifiante ne dit pas toujours médication antirachitique.

C'était une hypothèse à envisager.

CHAPITRE VI

PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION SUR L'ACTION CURATIVE DE L'ACÉTYLGLYCOCOLLATE

Dans cette série nous avons un lot de 12 rats pris au sevrage, pesant chacun environ 30 à 35 grammes. Nous les soumettons pendant dix jours à l'obscurité et au régime rachitigène R.-L. (Randoin-Lecoq).

Après avoir radiographié les rats, nous avons remplacé le lactate de Ca dans le régime R.-L. par 1 gr. d'acétylglycocolate de Ca. Ensuite, les rats ont été soumis pendant quinze autres jours au nouveau régime, et pendant ce temps nous les avons radiographiés deux fois à huit jours d'intervalle.

L'acétylglycocolate de Ca ne nous a montré aucune action antirachitique à cette dose. C'est pourquoi nous nous contentons de faire figurer dans notre travail seulement quelques radios de cette série, comme échantillons.

ESSAI CURATIF



21 avril 1938

28 avril 1938

5 mai 1938

CHAPITRE VII

PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION SUR L'ACTION PREVENTIVE DE L'ACETYLGLYCOCOLLATE

Il faut réaliser deux lots d'animaux pris au sevrage, et comparer la calcification :

a) dans un lot témoin chez lequel on doit voir évoluer le rachitisme;

b) dans un lot d'expérience recevant de l'acétylglycocolate de Ca.

Nous savons que le besoin en vitamine D a ingérer, ou en lumière, est d'autant plus élevé que le rapport $\frac{\text{Ca ingéré}}{\text{P ingéré}}$ s'éloigne plus de 1,5. Plus ce rapport est

éloigné dans un sens ou dans l'autre, plus la dose de vitamine nécessaire est élevée et plus le retard de calcification est considérable en cas de carence. Si le rapport est égal à 1,5, l'animal peut se dévelop-

per dans l'obscurité et sans ingérer de vitamines. Il nous faut donc expérimenter sur des animaux élevés à l'obscurité et recevant un régime dépourvu de vitamine D, et dans le régime desquels le rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ soit différent de 1,5.

D'autre part, il est évident qu'il faut donner à ces animaux un taux suffisant de phosphore pour former $(\text{PO}_4)_2\text{Ca}^3$. Comme c'est justement dans ce corps que le rapport des masses de Ca et de P est égal à 1,5; $\frac{\text{P}}{\text{Ca}}$ ne peut pas être abaissé sans que Ca soit donné en excès. On peut donc envisager deux hypothèses qui doivent correspondre à deux séries d'expériences :

1° P normal, Ca excessif, $\text{P/Ca} \leq 1,5$;

2° P excessif, Ca normal $\text{P/Ca} > 1,5$;

Il faut que le rapport P/Ca soit anormal, sans cela le lot témoin ne nous montrerait rien.

3° Il faut que ce rapport soit le même dans le lot d'expérience et dans le lot témoin.

4° Il faut que la quantité de P et celle de Ca soient suffisantes, sans cela il y aura rachitisme dans n'importe quelles conditions.

Un gramme de lactate contient autant de Ca qu'un gramme d'acétylglycocolate. Cela nous permet d'envisager comme un aliment calcique, avec Ca excessif et P/Ca abaissé.

I. — Première série.

Dans le lot témoin :

Lactate de Ca 1 %

Dans le lot d'expériences :

Acétylglycocolate de Ca 1 %

I. — Deuxième série.

Dans cette série nous aurons un rapport $\frac{P}{Ca}$ élevé.

Nous la réaliserons de la façon suivante :

Dans le lot témoin :

Lactate de Ca 0,10 %

Phosphate de potasse 0,90 %

Dans le lot d'expériences :

Acétylglycocolate de Ca 0,10 %

Phosphate de potasse 0,90 %

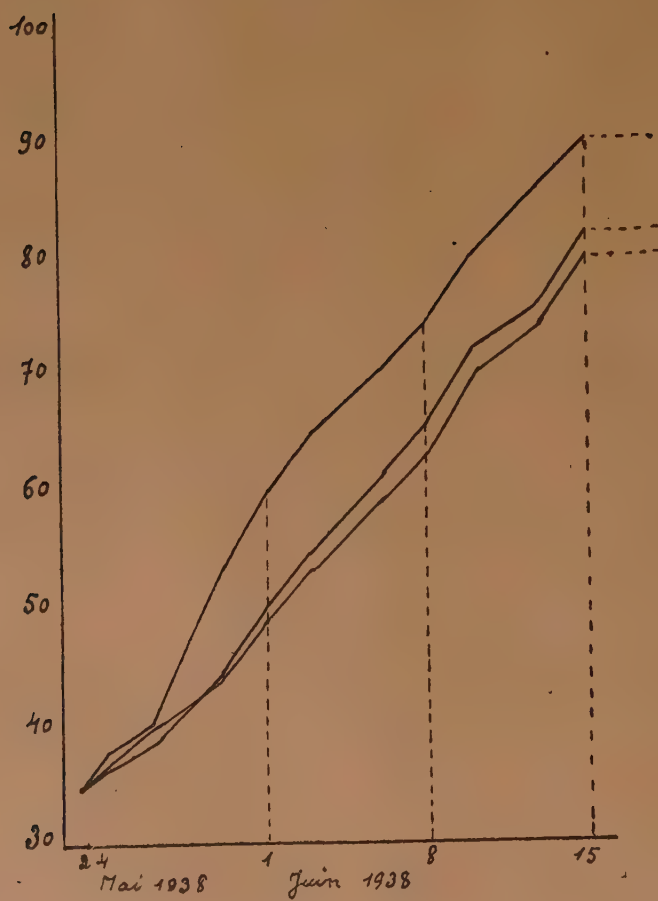
Partie du régime commune aux 5 lots :

Peptone de viande	17 %
Levure de bière sèche	3 %
Graisse de beurre.....	5 %
Huile d'olive	5 %
Saccharose	65 %
Mélange salin 384 de Pappen- heim	4 %

En résumé, nous avons 5 lots de 3 rats chacun de 30 à 35 grammes. Nous leur donnons les rations suivantes :

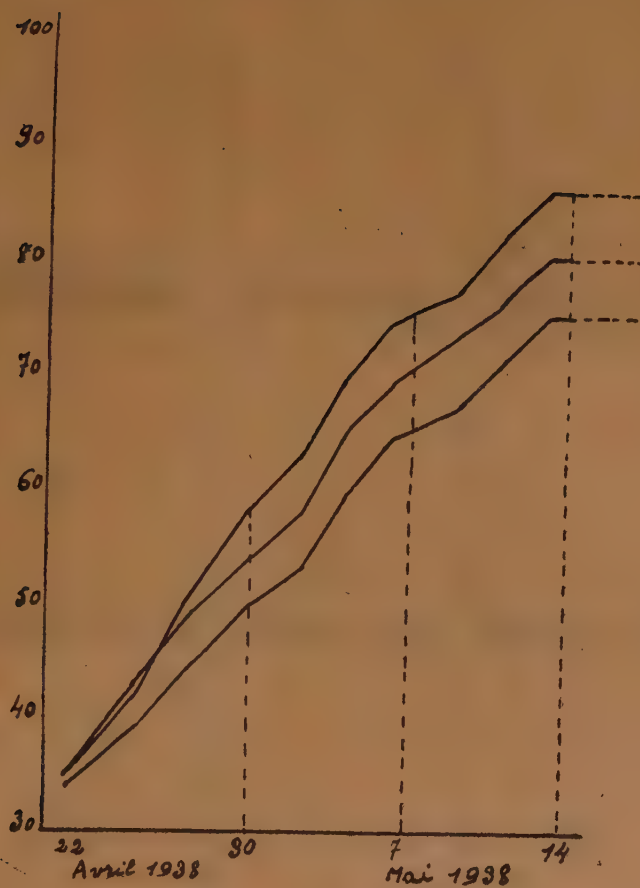
	Lot A (témoin de la 1 ^{re} série)	Lot B (expérien- ce 1 ^{re} série)	Lot C (témoin de la 2 ^e série)	Lot D (expérien- ce de la 2 ^e série)	Lot E (expérience)
Peptone de viande %	17	17	17	17	17
Levure de bière sèche. %	3	3	3	3	3
Graisse de beurre %	5	5	5	5	5
Huile d'olive	5	5	5	5	5
Saccharose	65	65	65	65	65
Mélange salin	4	4	4	4	4
Acétylglycocolate de Ca %		1		0.1	0.1
Lactate de Ca	1		0.1		
Phosphate de Potasse. %			0.9	0.9	

ESSAI PREVENTIF



Première Série — Lot A (témoin)

ESSAI PREVENTIF



Première Série — Lot B (expérience)

ESSAI PREVENTIF



1^{er} juin 1838

8 juin 1938

15 juin 1938

Première Série — Lot A (témoin)

ESSAI PREVENTIF



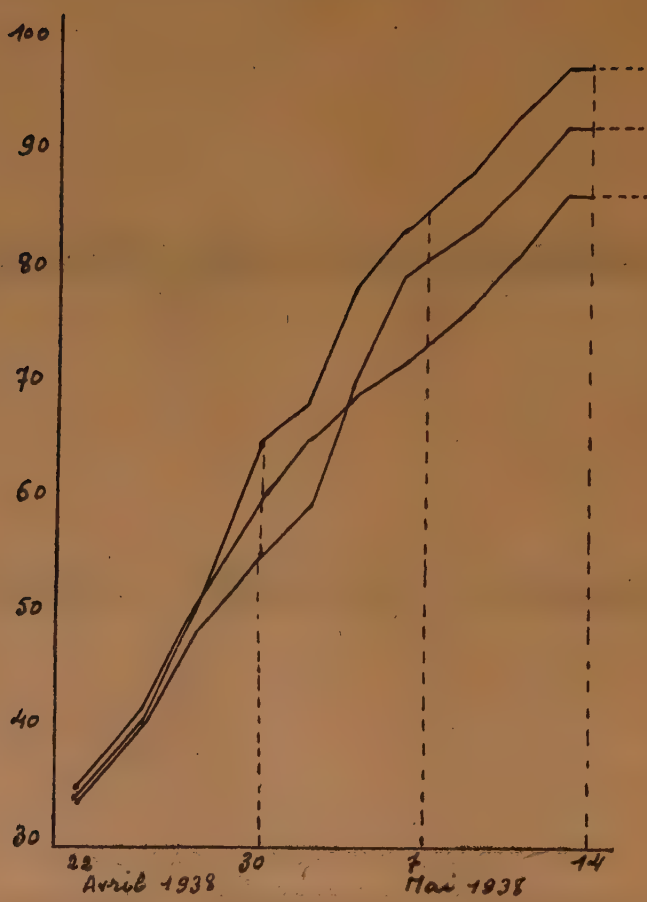
30 avril 1938

7 mai 1938

14 mai 1938

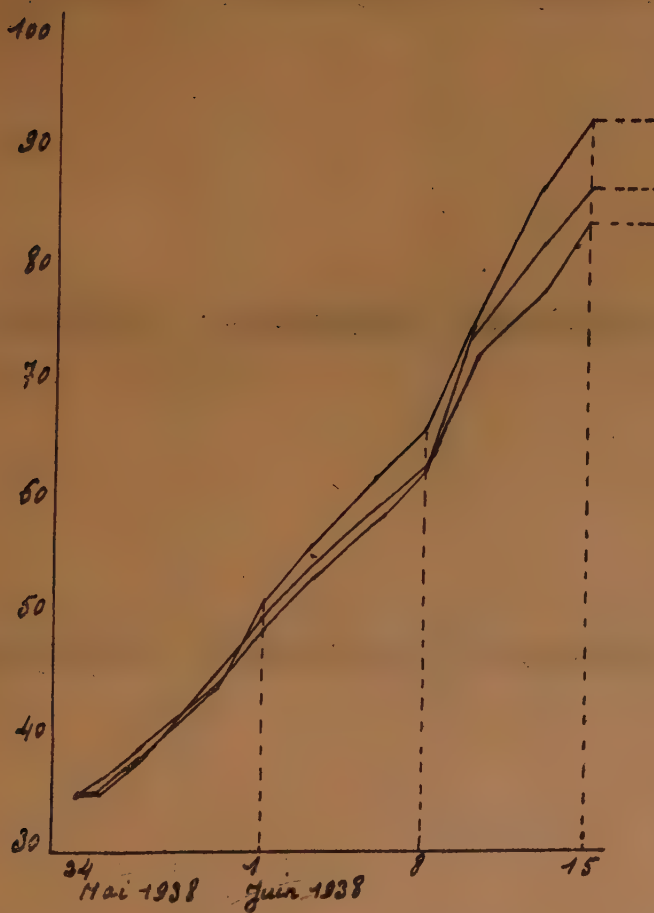
Première Série — Lot B (expérience)

ESSAI PREVENTIF



Deuxième Série — Lot C (témoin)

ESSAI PREVENTIF



Deuxième Série — Lot D (expérience)

ESSAI PREVENTIF



30 avril 1938

7 mai 1938

14 mai 1938

Deuxième Série — Lot C (témoin)

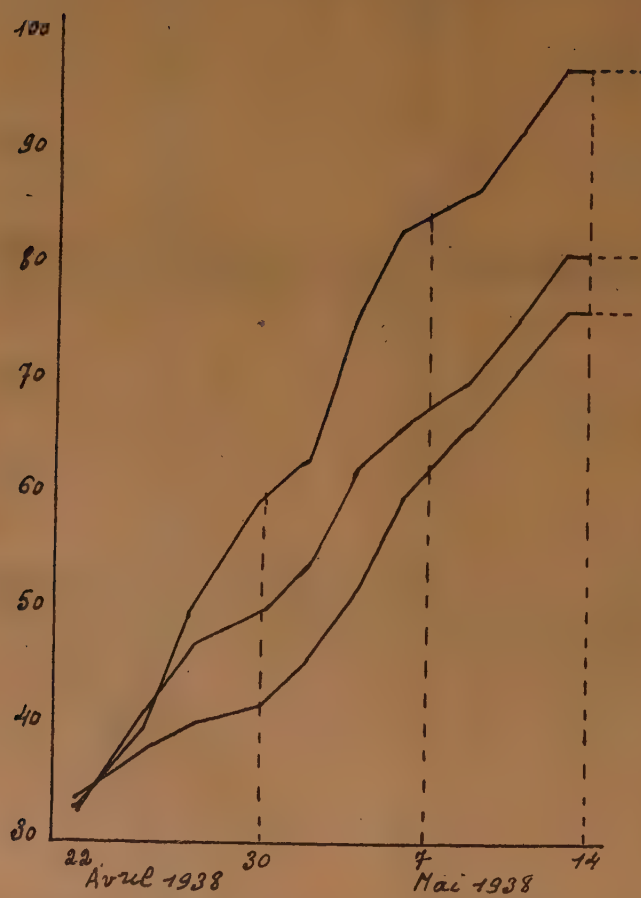
ESSAI PREVENTIF



1^{er} juin 1938 8 juin 1938 15 juin 1938

(Deuxième Série — Lot D (expérience))

ESSAI PREVENTIF



Lot E (expérience)

ESSAI PREVENTIF



30 avril 1938

7 mai 1938

14 mai 1938

Lot E (expérience)

CONCLUSION

I. — Il ne nous a pas paru nécessaire de démontrer que l'acétylglycocolate de Ca pouvait être antirachitique quand un sujet recevait trop peu de Ca.

Il est admis en général que ce qui est antirachitique c'est la correction du rapport Ca/P, correction effectuée par la médication calcique seulement quand le sujet reçoit trop peu de Ca ou reçoit trop peu de P.

Ce que nous avons fait, c'est une comparaison entre le sujet qui recevait du Ca sous forme d'acétylglycocolate et celui qui le recevait sous forme de lactate à déséquilibre égal.

La comparaison a toujours montré dans les limites de nos expériences que l'acétylglycocolate, agissant autrement que par correction d'un déséquilibre, n'avait pas témoigné de pouvoir curatif à dose forte, et que dans les essais préventifs, il rendait même chaque régime plus rachitigène à ces doses que le régime correspondant où entraient le lactate.

II. — Pourtant, dans un essai où l'acétylglycocolate étant donné à faible dose, nous avons observé une action

préventive, alors que le régime était un peu déséquilibré. Il est impossible de rien conclure de cette expérience effectuée **sur trois animaux**. Elle a seulement une valeur d'orientation.

III. — Il apparaît en outre dans nos expériences que les rats recevant de l'acétylglycocolate à dose forte se développent moins bien que les témoins.

Ce fait est le résultat qui nous a le plus surpris.

Il faut toutefois signaler que nos expériences ont toujours comporté des doses d'acétylglycocolate, qui, si on les reportait en médecine humaine, en tenant compte de la proportion de poids entre les enfants et nos animaux, **apparaîtraient considérables**.

IV. — En résumé il apparaît que l'ion Ca selon qu'il est uni au radical acide lactique ou au radical acétylglycocolle agit autrement tant au point de vue de sa fixation sur le squelette que au point de vue de la croissance en général.

Quant aux modalités de cette action, elles nous sont apparues dans nos expériences comme une infériorité de l'acétylglycocolate préconisé à dose forte. Peut-être cela tient-il à la facilité d'assimilation de l'acétylglycocolate de calcium et des conséquences qui en dérivent dans le métabolisme du rapport P/Ca.

Mais avant d'énoncer une loi il faudrait reprendre les travaux dans des conditions multiples, et en particulier avec des doses plus réduites qui réaliseraient

des situations comparables à celles réalisées en médecine humaine, où les résultats cliniques de la thérapeutique par l'acétylglycocolate de calcium se sont montrés très favorables.

Nos essais avaient reçu de la clinique une « hypothèse de travail ». Nous ne pouvons que rendre à la clinique des « hypothèses de travail ».

Vu le Doyen :

TIFFENEAU.

Vu le Président :

P. LEREBoullet.

Vu et permis d'imprimer

Le recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

ALQUIER (J.). — Contribution à l'étude sur le rat du rachitisme expérimental et des régimes ou substances antirachitiques. (*Bull. Soc. Scient. d'Hyg. Aliment.*, 18, 51-85, 1930.)

ARON (E.). — La thérapeutique par les acides aminés. (*J. de Méd. de Paris*, n° 11, 14-3-35.)

BABOUNEIX (L.). — *Le rachitisme*. (Paris, Masson, pp. 668-780.)

BIANCANI et BIANCANI. — Rachitisme expérimental, ultra-violets et huile de foie de morue. (*Rev. d'Actinol.*, 1925, p. 67.)

BINET (L.). — Le rachitisme expérimental. (*Rev. de Technique Médicale*, nov. 1924, p. 745.)

BOULANGER-PILET. — Le chlorure de calcium dans les maladies de l'enfance. (*Le Concours médical*, 11 janv. 1931, n° 2, 53^e année.)

BOULANGER-PILET. — Le chlorure de calcium dans les maladies de l'enfance. (*Le Méd. Français*, n° 5, 5 mars 1931, p. 83.)

BOULANGER-PILET. — Le chlorure de calcium dans les maladies de l'enfance. (*Courrier médical*, 1^{er} mars 1931.)

CHRISTOU (P.). — Etude sur le rachitisme expérimental. (*Thèse de Paris*, 1924, in-8°, n° 238.)

COLLUM, SIMMONDS, BECKER et SHIPLEY. — Etudes sur le rachitisme expérimental. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1926, p. 437.)

COLLUM, SOMMONDS, BECKER et SHIPLEY. — Studies on experimental rickets. (*Am. J. Dis. Child.*, fév. 1927, p. 230.)

FONTÈS (G.). — La thérapeutique par la tryptophane et l'histidine (acidaminothérapie). (*Echo Médical du Nord*, 1^{er} sept. 1934, n° 34.)

FONTÈS (G.) et THIVOLLE (L.). — (*C. R. Hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, tome 191, 1^{er} décembre 1930, p. 1088-1090.)

FONTÈS (G.) et THIVOLLE (L.). — (*C. R. Hebdomad. des séances de l'accad. des sc.*, tome 192, n° 1, 5 janvier 1931, p. 63-65.)

FONTÈS (G.) et THIVOLLE (L.). — (*C. R. des séances de la soc. de biolog.*, tome CVI, n° 7, 13 février 1931, p. 590.)

GLUEDE (M.). — La médication calcique en Pédiatrie. (*Journ. de méd. de Paris*, n° 27, 9 juillet 1936.)

HERVOUET (Dani). — Nouvel aperçu de l'importance biologique des acides aminés. (*Concours médical*, n° 8, 23 nov. 1936.)

JONES (J.-H.) et COHN (B.-N.-E.). — Guérison du rachitisme chez les rats par un régime contenant des quantités négligeables du calcium et de la vitamine D. (*J. Nutrition*, avril 1936, t. XI, pp. 293-302.)

KARELITZ et SHOHL (A.-T.). — Rachitisme chez le rat. Etude du métabolisme correspondant à des régimes riches en calcium et faibles en phosphore. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1927, 73, n° 2, p. 655.)

KARELITZ et SHOHL (A.-T.). — Rachitisme chez le rat. Effet de l'addition de phosphate au régime des rats rachitiques. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1927, 73, n° 2, p. 665.)

LECOQ (R.) et VILLUIS. — Action de quelques dérivés calciques sur l'évolution du rachitisme expérimental du rat. (*C. R. et mémoires, Soc. biol.*, 1932, CIX, p. 539.)

LENORMAND (Jacques). — (*Presse Méd.*, n° 15, 21 fév. 1934.) Acidothérapie aminée et épigastralgies de cause non ulcéreuse (action de l'histidine).

LESNÉ (E.). — Rachitisme expérimental et rachitisme humain. Causes et traitement. (*Rev. Méd. Franç.*, déc. 1926.)

LESNÉ. — Rachitisme expérimental et rachitisme humain. (*Rev. Méd. Franç.*, 12, 1927.)

LESNÉ. — Rachitisme expérimental. Traitement du rachitisme. (« *Compt. Rend. des Journées Médicales de Paris* », *Revue Médicale Française*, n° 2, février 1927.)

LUTTINGER (P.). — Calcium therapy in diseases of children. (*Arch. Pediat.*, 45, 341-356, june 1928.)

LYON (G.). — Les acides aminés en thérapeutique. (*Bull. Méd.*, Paris 48, 275-279, 5 mai 1934.)

MARFAN (A.-B.). — Le rachitisme. (*Pratique Méd. illustrée*, Paris, Doin 1930.)

MARFAN (A.-B.). — Quatre leçons sur le rachitisme. (Paris, Baillière 1923.)

MARFAN (A.-B.). — Sur le rachitisme, les découvertes récentes et leur interprétation. (*Quest. Clin. d'act.* 1935, V. pp. 161-180.)

MARFAN. — Le rachitisme expérimental. (*Presse Médicale*, 1925, n° 4, p. 49.)

MARIQUE. — Les maladies par carence, dans *Traité de Pathologie médicale et de Thérapeutique appliquée* (t. 22), Paris, 1922, Maloine.

MORIN (G.), BOUCOMONT (J.). — Modifications de la chronaxie dans le rachitisme expérimental du

rat. (*Compt. Rend. Acad. d. Sc.*, 192, 509-511, 23 fév. 1931.)

MOURIQUAND. — Sur le rachitisme expérimental. (*Lyon Médical*, 1925, p. 695.)

PARSOUS (L.-G.). — Effect of calcium in children. (*Brit. M. J.*, 2, 780-782, oct. 29/1927.)

PODOLSKY (E.). — Calcium therapy in pediatrics. (*Brit. J. Child. Dis.*, 29, 188-192, july-sept. 1932.)

RANDOIN (M^m L.) et SIMONNET (H.). — Tome II. La question des vitamines. (Deux volumes de la Collection « *Les problèmes biologiques* », Paris, 1927, Les Presses Universitaires de France.)

ROHMER (P.). — Le rachitisme : problèmes nouveaux et anciens. (*Gaz. Méd. de France*, 15 nov. 1935, t. 32, pp. 899-902.)

SCHULTZER. — Le métabolisme du phosphore et du calcium chez de jeunes rats soumis à un régime rachitique. (*Soc. Biol.*, 1925, p. 1.005.)

SCHULTZER. — Le calcium et le phosphore minéral du sérum des rats rachitiques. (*Soc. Biol.*, 1925, p. 1.008.)

SHOHL (A.-T.) et WOLBACH (S.-B.). — Rachitisme chez les rats; effet d'un régime pauvre en calcium, riche en phosphore à des taux et en quantités variables dans la production du rachitisme et la

tétanie. (*J. Nutrition*, mars 1936, t. 2, pp. 275-291.)

SIMON. — Huile de foie de morue et rachitisme expérimental. (*Thèse de Paris*, 1926.)

SIMONNET. — Le facteur liposoluble A, la croissance et la reproduction. (*Thèse de Paris*, 1925.)

SIMONNET (H.). — Le rachitisme expérimental et les substances antirachitiques. (Paris, 1929, Chakine.)

SOAJE-ECHAGUE. — Société belge de Biologie, 26 février 1938.

VIGNES (H.). — A propos de la prophylonie et du traitement du rachitisme. (*Progrès Méd.*, 21 mars 1936, pp. 488-491.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER. — Généralités sur le rachitisme en médecine humaine	17
I. — Les causes du rachitisme	18
II. — Immunité	19
III. — Pathogénie du rachitisme	20
IV. — Causes prédisposantes	27
CHAPITRE II. — Généralités sur le rachitisme expérimental	29
CHAPITRE III. — Métabolisme de la vitamine D.	37
CHAPITRE IV. — La médication calcique en pédiatrie	41
I. — Action récalcifiante	44
II. — Action sur la coagulation du sang.	45
III. — Action sur le système nerveux	45
CHAPITRE V. — De l'utilité et de l'effet médicamenteux des ammioacides	49

CHAPITRE VI. — Protocole d'expérimentation sur l'action curative de l'acétylglycocolate ...	57
CHAPITRE VII. — Protocole d'expérimentation sur l'action préventive de l'acétylglycocolate.	59
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE	79

